

**Beitrag zur Darstellung
halogener, phenolischer Bis- bzw.
Tris-Phenylalkane und ähnlicher
Verbindungen im Zusammenhang mit ihrer
fungistatischen Wirksamkeit**

(Auszug)

**Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen**

ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES

vorgelegt von

JOSEF HADER

aus Tschirn/Oberfr.

Als Dissertation genehmigt von der
Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Erlangen



Tag der mündlichen Prüfung: 26. November 1958

Dekan: Universitätsprofessor Dr. Rudolf Fleischmann

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. Robert Pfleger

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. Gerhard Hesse

Beitrag zur Darstellung halogenierter, phenolischer
Bis- bzw. Tris- phenylalkane und ähnlicher Verbindungen
im Zusammenhang mit ihrer fungistatischen Wirksamkeit

Es wird eine Reihe von chlorierten Bisphenolen und ähnlichen Verbindungen dargestellt, deren phenolische Reste o-ständig miteinander verbunden sind. Chloratome, p-ständig zu den Brücken, erweisen sich im Testversuch^{x)} gegen Pilze als besonders stark toxophore Gruppen. Veränderungen der Brücke haben im Vergleich zu Methylen- oder Schwefelbrücken keinen fördernden Einfluß. Im Text sind hinter den Verbindungen der Reihenfolge nach Schmelzpunkt, Ausbeute und Testwerte in $\bar{T}$ /ccm angegeben, a) gegen *Trichophyton gypseum*, b) gegen *Candida albicans*.

I.) Kernhalogenierte 2-Hydroxy- bzw. 2-Methoxy-benzylchloride

Als Ausgangssubstanzen für die Synthesen der beschriebenen Verbindungen dienen in vielen Fällen kernchlorierte 2-Hydroxy- bzw. 2-Methoxy-benzylchloride. Bei der Darstellung ergibt sich, daß sich nicht nur verschiedene, chlorierte Phenole gegenüber Formaldehyd unterschiedlich verhalten, sondern daß auch entsprechende Anisole anders reagieren können als die freien Phenole. Die Umsetzung von 2,4-Dichlorphenol mit Formaldehyd-Salzsäure zum 2,4-Dichlor-6-chlormethyl-phenol ist bekannt.¹⁾ Führt man die gleiche Reaktion beim 4-Chlorphenol und beim 3,4-Dichlorphenol aus, so gelingt es selbst unter starker Kühlung nicht, betreffende Benzylchloride abzufangen, da sie sofort mit noch nicht umgesetztem Phenol zu Diphenylmethanderivaten weiterreagieren. Anders als im salzsauren Milieu verläuft beim 4-Chlorphenol und beim 3,4-Dichlorphenol die Einwirkung von Formaldehyd in Gegenwart von Alkali. Es zeigt sich hierbei, daß beim 3,4-Dichlorphenol - so wie es beim 4-Chlorphenol bekannt ist²⁾ - zwei, beim 2,4-Dichlorphenol dagegen nur eine³⁾ Hydroxymethylgruppen eingeführt werden.

x) Anmerkung: Die Testungen wurden in Submerskulturen nach der sogenannten Erlanger Methode durchgeführt.⁴⁾ Grenzen der Bestimmbarkeit: 50 $\bar{T}$ /ccm. Vergleichswerte: Bis-(2-hydroxy-5-chlorphenyl)-methan gegen *Trichophyton gypseum* 1,6 $\bar{T}$ /ccm, gegen *Candida albicans* 12,5 $\bar{T}$ /ccm.

Das 2,6-Dihydroxymethyl-3,4-dichlorphenol (157° , 67,5 %) läßt sich durch Kochen mit konz. HCl in das 2,6-Dichlormethyl-3,4-dichlorphenol (80° , 55 %) überführen. Wesentlich träger als bei den chlorierten Phenolen verläuft die Umsetzung mit Formaldehyd-HCl bei den entsprechenden Anisolen. Hierbei gelingt es, die Reaktion auf der Stufe der Benzylchloride abzufangen. Das so erhaltene 2-Methoxy-5-chlorbenzylchlorid ist bekannt.⁵⁾

Analog erhält man aus 3,4-Dichloranisol bei genauer Einhaltung einer Temperatur von $60 - 65^{\circ}$ - in diesem Fall durch Eintritt der Chlormethylgruppe in die eine oder andere o-Stellung zur Methoxylgruppe - ein öliges Gemisch von 2-Methoxy-4,5-dichlorbenzylchlorid und 2-Methoxy-5,6-dichlorbenzylchlorid, aus dem letzteres allmählich auskristallisiert (60° , ca. 20 %). Aus der Mutterlauge wird das 2-Methoxy-4,5-dichlorbenzylchlorid durch wiederholte, fraktionierte Destillation als Öl erhalten (K_{p19} : 167° , ca. 50 %). Durch Überführung dieser Verbindungen in entsprechende Dichlor-o-kresole lassen sie sich strukturell zuordnen, da das eine von ihnen, das 2-Hydroxy-4,5-dichlortoluol ($100-101^{\circ}$) bekannt ist.⁶⁾ Damit ist auch die Struktur des anderen möglichen Isomeren ($70-71$) als die des 2-Hydroxy-5,6-dichlortoluols bewiesen. Die Chlormethylgruppen der beiden Benzylchloride werden zu diesem Zweck mit Zinkstaub in siedendem Methanol zu Methylgruppen reduziert und die Methoxylgruppen anschließend durch Kochen mit $AlCl_3$ in Benzol entalkyliert.

2-Methoxy-4,5-dichlortoluol: Öl (K_{p10} : $118-20^{\circ}$, 75,3 %);
 2-Methoxy-5,6-dichlortoluol: Öl (K_{p10} : $120-22^{\circ}$, 78,5 %);
 2-Hydroxy-4,5-dichlortoluol: ($100-101^{\circ}$, 22,3 %); 2-Hydroxy-5,6-dichlortoluol ($70-71^{\circ}$, 24,9 %).

Das 2-Methoxy-4,5-dichlorbenzylchlorid und das 2-Methoxy-5,6-dichlorbenzylchlorid lassen sich durch Alkalieinwirkung in entsprechende Benzylalkohole überführen, die beide feste Körper sind. 2-Methoxy-4,5-dichlorbenzylalkohol (112° , 54,5 %) und 2-Methoxy-5,6-dichlorbenzylalkohol (88° , 66,5 %).

Versuche, die chlorierten 2-Methoxy-benzylchloride auf verschiedene Weise zu den Phenolen zu entmethylieren, führen nur zu Zersetzungsprodukten.

II.) Kernchlorierte Bis-(2-hydroxyphenyl)-methane bzw. -sulfide

Bis(2-hydroxy-4,5-dichlorphenyl)-sulfid aus 3,4-Dichlorphenol mit SCl_2 und ZnCl_2 in CCl_4 (184° , 70,7 %, a) 0,8, b) 3,1 J/ccm). Auf ähnlichem Wege aus 3,4-Dichloranisol und 2-Methoxy-4,5-dichlorbenzylchlorid: Bis-(2-methoxy-4,5-dichlorphenyl)-methan ($169-70^\circ$, 78 %); Entalkylierung mit AlCl_3 zum Bis-(2-hydroxy-4,5-dichlorphenyl)-methan ($197-98^\circ$, 58 %, a) 0,8-1,6, b) 3,1 J/ccm). Diese Verbindung und das analoge Diphenylsulfid-Derivat sind im Laufe der Arbeit durch Patente von Geigy bekannt geworden.⁷⁾

Darstellung asymmetrischer Verbindungen auf oben angegebenem Weg: Aus 2-Methoxy-5-chlorbenzylchlorid und 3,4-Dichloranisol: 2,2'-Dimethoxy-4,5,5'-trichlor-diphenylmethan ($118-19^\circ$, 60 %); Durch Entmethylierung: 2,2'-Dihydroxy-4,5,5'-trichlor-diphenylmethan (160° , 75 %, a) 0,8, b) 6,25 J/ccm). Aus 3,4-Dichlorphenol und 2-Hydroxy-3,5-dichlorbenzylchlorid mit AlCl_3 in CS_2 : 2,2'-Dihydroxy-3,5,4',5'-tetrachlor-diphenylmethan (205° , 71,4 %, a) 0,8, b) 3,2-6,25 J/ccm).

Das Bis-(2-hydroxy-4,5-dichlorphenyl)-sulfid gibt mit J -Brombuttersäurechlorid Bis-(2-(J -brombutyroxy)-4,5-dichlorphenyl)-sulfid ($95-96^\circ$, 60 %), das sich mit Trimethylamin⁸⁾ in das leicht wasserlösliche Bis-(2-(J -trimethylammonio-butyroxy)-4,5-dichlorphenyl)-sulfid-dibromid (240° Zers., 57 %, a) 1,6-3,2, b) 6,25 - 12,5 J/ccm) überführen läßt.

Die wirkungssteigernde Bedeutung des Chloratoms, p-ständig zur Brücke ist in allen entsprechenden Verbindungen, auch in den asymmetrischen zu erkennen.

III.) Homologe von kernchlorierten Bis-(2-hydroxyphenyl)-methanen

Darstellung von 1,2-Bis-(2-hydroxyphenyl)-äthanderivaten aus den chlorierten 2-Methoxy-benzylchloriden mit Magnesium⁹⁾ und durch anschließende Entmethylierung der Reaktionsprodukte mit AlBr_3 in Benzol: 1,2-Bis-(2-methoxy-4,5-dichlorphenyl)-äthan aus 2-Methoxy-4,5-dichlorbenzylchlorid mit Magnesium in siedendem abs. Tetrahydrofuran unter Zusatz von etwas CH_3J (185° , 64,3 %). In Äther gelingt die Reaktion nicht. Analog 1,2-Bis-(2-methoxy-5,6-dichlorphenyl)äthan aus 2-Methoxy-5,6-dichlorbenzylchlorid ($139-40^\circ$, 66,6 %).

Die Umsetzung des 2-Methoxy-3,5-dichlorbenzylchlorids zum 1,2-Bis-(2-methoxy-3,5-dichlorphenyl)-äthan gelingt auf diese Weise bereits in siedendem Äther (109°, 57 %).

Durch Entmethylierung erhält man entsprechende, freie phenolische Verbindungen:

1,2-Bis-(2-hydroxy-4,5-dichlorphenyl)-äthan (202°, 66 %, a) 0,8 -1,6, b) 3,1 $\bar{J}$ /ccm); 1,2-Bis-(2-hydroxy-5,6-dichlorphenyl)-äthan (195-96°, 78 %, a) 1,6, b) 6,25 $\bar{J}$ /ccm); 1,2-Bis-(2-hydroxy-3,5-dichlorphenyl)-äthan (134°, 75 %, a) 1,6, b) > 50 $\bar{J}$ /ccm).

Wagner-Jauregg hat aus dem Bis-p-chlorphenylester der Adipinsäure durch Fries'sche Verschiebung und anschließende Clemmensen-Reduktion des entstehenden Diketons das 1,6-Bis-(2-hydroxy-5-chlorphenyl)-hexan dargestellt.¹⁰⁾ Zur Gewinung analoger Propanderivate eignet sich die Methode nicht, da bei den aus Malonsäuredichlorid und chlorierten Phenolen erhaltenen Malonsäure-di-chlorphenylestern nur halbseitige Verschiebung unter gleichzeitiger Ringkondensation zu entsprechenden 4-Hydroxycumarinen erfolgt. So erhält man durch Einwirkung von $AlCl_3$ auf den auf angegebene Weise dargestellten Malonsäure-di-p-chlorphenylester (114°, 75 %) das 4-Hydroxy-6-chlorcumarin (278°, 82,6 %). Dieses ist mit dem von Klosa¹¹⁾ beschriebenen Produkt identisch.

Unterwirft man den Bernsteinsäure-di-(p-chlorphenyl)-ester (96-98°), (63 %) der Fries'schen Verschiebung, so findet teilweise zwar auch nur halbseitige Verschiebung unter Bildung der γ -(2-Hydroxy-5-chlorphenyl)- β -ketobuttersäure (178-79°, ca. 10 %) statt, zum anderen Teil entsteht jedoch das gewünschte 1,4-Bis-(2-hydroxy-5-chlorphenyl)-butandion-(1,4) (266-67°, ca. 25 %), das sich nach Clemmensen in allerdings geringer Ausbeute zum 1,4-Bis-(2-hydroxy-5-chlorphenyl)-butan (170,5-71,5°, 6,4 %, a) 1,6, b) > 50 $\bar{J}$ /ccm) reduzieren läßt. Die Reduktion nach H. Minlon¹²⁾ führt zu einem nicht weiter untersuchten N-haltigen Körper.

Die kernchlorierten 1,2-Bis-(2-hydroxy-phenyl)-äthane unterscheiden sich von entsprechenden Methanderivaten kaum im fungistatischen Effekt. Das 1,4-Bis-(2-hydroxy-5-chlorphenyl)-butan zeigt bei Candida albicans auffallend geringe Wirksamkeit,

Chloratome in 3,3'-Stellung im Äthanderivat hindern ebenfalls die Toxizität, während Chloratome in 4,4'-Stellung auch in dieser Reihe fördernden Einfluß bewirken.

IV.) Kernchlorierte Bisphenole mit Schwefel enthaltenden Brücken

Um den Einfluß der Kettenlänge im Bis-(2-hydroxy-4,5-dichlorphenyl)-sulfid festzustellen, werden, ausgehend vom 2-Hydroxy-4,5-dichlorthiophenol, entsprechende Di- bzw. Trisulfide dargestellt. Das genannte Thiophenol erhält man aus dem 2-Hydroxy-4,5-dichlorbenzol-sulfonsaurem Kalium¹³⁾ nach der O-Acetylierung auf üblichem Wege durch Überführen ins Sulfochlorid mit PCl_5 (2-Acetoxy-4,5-dichlorbenzolsulfochlorid, $100-01^\circ$, 73 %) und anschließende Reduktion mit Zink und Schwefelsäure, wobei gleichzeitig Abspaltung der Acetylgruppe erfolgt (2-Hydroxy-4,5-dichlorthiophenol, 64° , 62 %, a) 12,5-25, b) 12,5-25 f/ccm). Durch Luftoxydation erhält man das Bis-(2-hydroxy-4,5-dichlorphenyl)-disulfid ($155-56^\circ$, 45 %, a) 12,5-25, b) 12,5-25 f/ccm). Aus dem trockenen Mononatriumsalz des Thiophenols wird sowohl mit SCl_2 als auch mit S_2Cl_2 das Bis-(2-hydroxy-4,5-dichlorphenyl)-trisulfid gebildet (170° , 65 %, a) 12,5-25, b) 12,5-25 f/ccm).

Aus den Benzylchloriden und dem erwähnten Natriumsalz des Thiophenols bzw. Natriumsulfid sind eine Reihe Benzylsulfide bzw. Dibenzylsulfide synthetisiert: Bis-(2-hydroxy-3,5-dichlorbenzyl)-sulfid (85° , 73,5 %, a) 0,8-1,6, b) $> 50 \text{ f/ccm}$). Als asymmetrische Verbindung bildet sich aus 2-Hydroxy-4,5-dichlorthiophenol-Natrium und 2-Hydroxy-3,5-dichlorbenzylchlorid das 2-Hydroxy-4,5-dichlorphenyl-2'-hydroxy-3',5'-dichlorbenzyl-sulfid (147° , 80 %, a) 0,8-1,6, b) $> 50 \text{ f/ccm}$), während bei der analogen Umsetzung mit 2-Methoxy-3,5-dichlorbenzylchlorid unter allen Umständen zwei Mol des Benzylchlorids reagieren zum 2-(2-Methoxy-3,5-dichlorbenzyloxy)-4,5-dichlorphenyl-2'-methoxy-3',5'-dichlorbenzyl-sulfid ($120-21^\circ$, 44,8 %). Das unsubstituierte Benzylchlorid reagiert dagegen im Molverhältnis 1:1 zum 2-Hydroxy-4,5-dichlorphenyl-benzyl-sulfid (64° , 81 %, a) 1,6, b) $> 50 \text{ f/ccm}$).

Diese Verbindung ist gegen Trychophyton gypseum viel wirksamer als das 2-Hydroxy-4,5-dichlorthiophenol und das daraus entste-

hende Di- bzw. Trisulfid und zeigt, daß hier weniger eine Molekülverdoppelung als eine geeignete Molekülvergrößerung maßgebend ist. Gegen *Candida albicans* sind alle Verbindungen sehr wenig wirksam.

V.) Kernchlorierte Bisphenole mit Stickstoff enthaltender Brückenordnung

Reisner und Borick¹⁴⁾ haben über gute fungistatische Wirksamkeit von Schiff'schen Basen berichtet, die sich vom 5-Chlor-salicylaldehyd ableiten. Am wirksamsten sollen Verbindungen mit einer in p- oder m-Stellung chlorierten Anilinkomponente sein. Ebenso große Wirksamkeit wird entsprechenden Benzylanilinen zugeschrieben. Ein kernhalogeniertes, bisphenolisches Azomethin wird nun aus 2-Amino-4-chlorphenol¹⁵⁾ und 5-Chlor-salicylaldehyd erhalten. Dieses N-(2-Hydroxy-5-chlorbenzyliden)-2-hydroxy-5-chloranilin (199-200°, 92,4 %, a) 12,5, b) 25 μ /ccm), das daraus durch katalytische Hydrierung (Raney-Ni) gewonnene N-(2-Hydroxy-5-chlorbenzyl)-2-hydroxy-5-chloranilin (112-113°, 69,7 %, a) 25, b) > 50 μ /ccm) und sein Hydrochlorid (190-91° Zers.), sowie auch das aus 5-Chlorsalicylaldehyd und Hydrazin erhaltene 2,2'-Dihydroxy-5,5'-dichlor-benzaldazin (295°, 91,2 %, a) 25, b) > 50 μ /ccm) erweisen sich, wie die Testwerte zeigen, als überraschend wenig wirksam gegen Pilze.

Allerdings auch die Nachprüfung der Angaben von Reisner und Borick enttäuscht. Die Wirksamkeit des N-(2-Hydroxy-5-chlorbenzyliden)-5-chloranilins ist so gering, daß sie außerhalb der Bestimmungsmöglichkeit der hier angewandten Testmethode liegt.

VI.) Kernhalogenierte Trisphenole vom Typ des 2,6-Bis-(2-hydroxybenzyl)-phenols

Verbindungen dieser Art, die sich vom p-Chlorphenol ableiten, sind von Marsh und Butler¹⁶⁾ als nur sehr wenig fungistatisch befunden worden. Um zu ermitteln, ob Chloratomen, p-ständig zu den verbindenden Brücken auch in dieser Reihe ein wirkungssteigernder Effekt zukommt, wird das 2,6-Dichlormethyl-3,4-dichlorphenol mit verschiedenen chlorierten Phenolen in Gegenwart von $ZnCl_2$ zu entsprechenden Trisphenolen kondensiert.

Auf diese Weise werden erhalten: 2,6-Bis-(2-hydroxy-4,5-dichlorbenzyl)-3,4-dichlorphenol ($120-23^{\circ}$, 62,5 %, a) 12,5, b) > 50 g/ccm); 2,6-Bis-(2-hydroxy-3,5-dichlorbenzyl)-3,4-dichlorphenol ($177-79^{\circ}$, 66,5 %, a) 12,5, b) > 50 g/ccm) und 2,6-Bis-(2-hydroxy-5-chlorbenzyl)-3,4-dichlorphenol ($225-26^{\circ}$, 58,3 %, a) 12,5, b) > 50 g/ccm). Alle diese genannten Verbindungen zeigen keine nennenswerte Hemmwirkung auf das Pilzwachstum.

VII.) Versuche zur Darstellung kernchlorierter Trisphenole vom Typ des Tris-(2-hydroxy-phenyl)-methans

Die Frage, ob die geringe Wirkung kernchlorierter Trisphenole vom Typ des 2,6-Bis-(2-hydroxy-benzyl)-phenols auf der Anhäufung oder der besonderen Anordnung der phenolischen Reste beruht, soll an Trisphenolen vom Typ des Tris-(2-hydroxy-phenyl)-methans entschieden werden. Eine Verbindung dieser Art, an der jedoch die drei phenolischen Gruppen veräthert sind, haben Brand und Pabst¹⁷⁾ aus 2-Methoxy-5-chlorbenzoesäureester und 2-Methoxy-5-chlorphenyl-magnesiumbromid erhalten. Dieses Tris-(2-methoxy-5-chlorphenyl)-methan ist auch aus dem Handelsprodukt G4 = Bis-(2-hydroxy-5-chlorphenyl)-methan in einer etwas umständlichen Reaktionsfolge zugänglich: Methylierung der phenolischen Gruppen mit Dimethylsulfat: Bis-(2-methoxy-5-chlorphenyl)-methan (97° , 67 %). Die gleiche Verbindung erhält man auch durch Kondensation von 2-Methoxy-5-chlorbenzylchlorid und p-Chloranisol mit ZnCl_2 (60,5 %). Die Oxydation mit CrO_3 führt zum 2,2'-Dimethoxy-5,5'-dichlor-benzophenon (110° , 60 %); Phenylhydrazon ($169-70^{\circ}$). Die Reduktion gelingt nicht katalytisch. Mit LiAlH_4 : 2,2'-Dimethoxy-5,5'-dichlor-benzhydrol ($162-63^{\circ}$, 78 %); Umsetzung mit PCl_5 : Bis-(2-methoxy-5-chlorphenyl)-chlor-methan (121° , 70,8 %). Kondensation mit p-Chloranisol mittels ZnCl_2 zum Tris-(2-methoxy-5-chlorphenyl)-methan ($211-12^{\circ}$, 56,5 %). Die vollständige Entmethylierung des Tris-(2-methoxy-5-chlorphenyl)-methans ist unter keinen Umständen gelungen. 20-stündiges Kochen mit 48 % iger HBr oder 57 % iger HJ führt nur zur Abspaltung von einer Methylgruppe: 2-Hydroxy-2',2"-dimethoxy-5,5',5"-trichlor-triphenyl-methan ($216-17^{\circ}$, 50,5 %). Die Reaktion mit AlBr_3 in Benzol verläuft recht unübersichtlich. Zwar läßt sich 2,2'-Dihydroxy-2"-methoxy-5,5',5"-tri-

chlorphenyl-methan (202° , ca. 25 %, a) 6,5, b) 25 g/ccm) als Reaktionsprodukt isolieren, in erheblicher Menge (ca. 35 %) wird jedoch Triphenylmethan bei dieser Reaktion gebildet. Da dieses bei der analogen Entmethylierung kernchlorierter 2,2'-Dimethoxy-diphenyl-methane nicht entsteht, wird vermutlich das zentrale C - Atom des Triphenylmethanderivates als Bromoform herausgespalten, das sich mit dem als Lösungsmittel dienenden Benzol unter den Reaktionsbedingungen zum Triphenylmethan kondensiert.

Das 2,2'-Dihydroxy-2"-methoxy-5,5',5"-trichlorphenyl-methan zeigt im Vergleich zu den kernchlorierten 2,6-Bis-(2-hydroxybenzyl)-phenolen einen beträchtlichen fungistatischen Effekt, so daß gefolgert werden kann, daß deren geringe Wirksamkeit auf der besonderen Molekülanordnung beruht.

Als letzter Weg zur Darstellung des Tri-(2-hydroxy-5-chlorphenyl)-methans ist angestrebt worden, statt des Bis-(2-methoxy-5-chlorphenyl)-chlormethans die entsprechende freie phenolische Verbindung mit p-Chlorphenol in Gegenwart von AlCl_3 zu kondensieren. Da aber die Darstellung dieses Chlormethans unter keinen Umständen gelungen ist, ist stattdessen das entsprechende Benzhydrol umgesetzt worden. Bei der Darstellung dieses Bis-(2-hydroxy-5-chlorphenyl)-carbinols aus dem erwähnten 2,2'-Dimethoxy-5,5'-dichlor-benzophenon muß die Reaktionsfolge beachtet werden. Das durch Reduktion erhaltene 2,2'-Dimethoxy-5,5'-dichlor-benzhydrol zersetzt sich bei Entmethylierungsversuchen mit AlBr_3 oder auch mit HBr vollständig. Dagegen führt der umgekehrte Weg zum Ziel. Die Entmethylierung des 2,2'-Dimethoxy-5,5'-dichlor-benzophenons, die zweckmäßig mit AlBr_3 in Benzol durchgeführt wird, gibt in guter Ausbeute das 2,2'-Dihydroxy-5,5'-dichlor-benzophenon ($152-53^{\circ}$, 84 %, a) 3,1, b) 12,5 g/ccm); Phenylhydrazon (235°).

Die Entmethylierung des 2,2'-Dimethoxy-5,5'-dichlor-benzophenons mit HBr statt mit AlBr_3 führt zu einem Gemisch. Dieses besteht zum Teil aus der angegebenen bisphenolischen Verbindung, zum anderen Teil aus dem entsprechenden Halbbäther. Da dieser Halbbäther im Gegensatz zur völlig entmethylierten

Verbindung nicht alkalilöslich ist und auch kein Phenylhydrazon bildet, wird angenommen, daß in ihm Hydroxyl- und Carbonylgruppe chelatartig über eine Wasserstoffbrücke verbunden sind.

Die Reduktion des Benzophenonderivates zum entsprechenden Benzhydrol gelingt mit LiAlH_4 : 2,2'-Dihydroxy-5,5'-dichlorbenzhydrol ($153-54^\circ$, 80 %, a) 25, b) $> 50 \text{ g/ccm}$).

Bei der Umsetzung dieser Verbindung mit p-Chlorphenol hat sich gezeigt, daß das p-Chlorphenol dabei gar nicht in Reaktion tritt, sondern daß dabei, auch ohne Zusatz von p-Chlorphenol, eine Verbindung entsteht, bei der es sich nach chemischem Verhalten und Elementaranalyse um den entsprechenden Benzhydryläther handelt: Bis-(2,2'-dihydroxy-5,5'-dichlorbenzhydryl)-äther (218° , 71 %, a) 3,1, b) $12,5 \text{ g/ccm}$).

Aus den ermittelten Testwerten geht hervor, daß im Gegensatz zu Befunden bei Bakterien¹⁸⁾ - bei Pilzen die Oxydation der Methylengruppe des 2,2'-Dihydroxy-5,5'-dichlorphenyl-methans zur Carbonylgruppe zu keiner erheblichen Wirkungseinbuße führt. Bei der Reduktion zum Benzhydrol fällt die Wirksamkeit allerdings ab, während sie beim genannten Benzhydryläther vergleichsweise wieder den ursprünglichen Betrag erreicht.

Literaturangaben:

- 1). C.A. Buehler, R.L. Brown, J.M. Holbert, J.C. Fulmer und G.W. Parker, J. org. Chem. 6, 902-7 (1941)
- 2). H. Eldridge Faith, J. Amer. chem. Soc. 72, 837-9 (1950)
- 3). E. Zinke und E. Ziegler, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1729-36 (1941)
- 4). E. Schraufstätter, R. Richter und W. Ditscheid, Arch. Dermatologie Syphilis 188, 259-77 (1949)
- 5). K. Waldmann, Dissertation Erlangen 1956
- 6). Th. Zincke, Liebigs Ann. Chem. 417, 207 (1918)
- 7). D.B.P. 966999 (1956); D.B.P. 967121 (1956); E.P. 722590 (1955)
- 8). H. Franke, Diplomarbeit Bamberg 1955
- 9). R. Pfleger und K. Waldmann, Chem. Ber. 90, 2395-2400 (1957)
- 10). H.D. Vogelsang und Th. Wagner-Jauregg, Liebigs Ann. Chem. 568, 116-128 (1950)
- 11). J. Klosa, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch.pharmaz. Ges. 288/60, 356 (1955)
- 12). Huang Minlon, J. Amer. chem. Soc. 68, 2487 (1946)
- 13). W.F. Beech, J. chem. Soc. 1948, 212-16
- 14). D.B. Reisner und P.M. Borick, J. Amer. pharmac. Assoc. 44, 148-150 (1955)
- 15). Toyoyuki Nagano, Motokoh Itoh und Konomu Matsumara, J. Amer. chem. Soc. 75, 2770-71 (1953)
- 16). P.B. Marsh und L.M. Butler, Ind.and Eng. Chem. 38, 701-05 * (1946)
- 17). K. Brand und H. Pabst, J. prakt. Chem. (2) 120, 199-213 (1928)
- 18). Th. Wagner-Jauregg, Therapeutische Chemie, Medizin. Verlag Hans Huber, Bern 1949, Seite 39

LEBENS LAUF

Am 23. August 1927 wurde ich, Josef Hader, als Sohn des Posthalters Pankraz Hader und seiner Ehefrau Kunigunda, geb. Daum in Tschirn Ldkrs. Kronach Ofr. geboren. 1934 kam ich in die dortige Volksschule. Am 1. September 1942 trat ich in die dritte Klasse der Aufbauschule für Jungen in Bamberg ein. Am 20. November 1944 wurde ich aus der fünften Klasse zum Reichsarbeitsdienst nach Rothenburg o. T. einberufen. Daran schloß sich dann ab 19. Januar 1945 die Wehrdienstpflicht an. Im Westeinsatz kam ich am 30. März 1945 in amerikanische Kriegsgefangenschaft und wurde erst am 10. Februar 1947 aus Frankreich wieder entlassen. Daraufhin setzte ich meine Schulausbildung fort und legte im Juli 1949 an der Aufbauschule für Jungen in Bamberg die Reifeprüfung ab. Im Wintersemester 1949/50 begann ich an der Phil.-Theol. Hochschule in Bamberg mein Chemiestudium. Am 3. März 1953 unterzog ich mich der Diplomchemiker - Vorprüfung und am 20. April 1955 der Diplomchemiker - Hauptprüfung bei der Prüfungskommission der Hochschule Bamberg unter Vorsitz von Prof. Dr. W. Noddack. In der Zeit von April 1955 bis Dezember 1955 führte ich meine Diplomarbeit im Org. - chem. Institut der Phil.-Theol. Hochschule in Bamberg aus. Im Wintersemester 1956/57 setzte ich mein Studium an der Friedrich-Alexander - Universität in Erlangen fort. Zur Anfertigung vorliegender Arbeit war ich von Mai 1956 bis Mai 1958 beschäftigt.

